

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker adalah suatu penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel abnormal yang kemudian dapat menyerang bagian tubuh dan dapat menyebar ke organ lain.^{1..2} Berdasarkan data dari GLOBOCAN yang merupakan bagian dari *International Agency for Research on Cancer* (IARC) pada tahun 2012, terdapat 14.067.894 kasus kanker baru dan 8.201.575 kematian akibat kanker. Pada tahun 2018 kanker menjadi penyebab 9,6 juta kematian di dunia Diperkirakan jumlah penderita kanker akan terus bertambah setiap tahunnya. Kanker payudara juga menjadi penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita (15,0%).² Angka kejadian kanker payudara di Indonesia diperkirakan 12/100.000 pada wanita dengan mortalitas yang tinggi.³

Secara umum pengobatan kanker payudara dilakukan dengan operasi untuk mengangkat jaringan kanker atau dengan mematikan sel kanker tersebut. Pada kanker payudara yang sudah mengalami metastasis tidak akan bisa teratasi dengan kedua cara tersebut. Pada umumnya operasi pengangkatan jaringan kanker tidak bisa tuntas menghilangkan kanker. Hal ini dikarenakan kemungkinan ada jaringan yang tertinggal dan dapat tumbuh menjadi jaringan kanker yang baru. Sampai saat ini, penggunaan obat kemoterapi sintesis konvensional kurang memiliki khasiat untuk dianggap sebagai agen terapeutik yang efektif, dengan sebagian besar terkait dengan efek samping yang parah dan toksisitas sel inang normal. Oleh karena itu, sangat penting untuk diteliti pilihan pengobatan baru yang aman, efektif dan selektif untuk penyakit kanker. Peneliti baru-baru ini telah berfokus pada perkembangan, pengobatan, dan pencegahan kanker dengan menggunakan senyawa yang terdapat pada ekstrak tumbuhan alami. Akan tetapi, ini tentu memerlukan proses yang sangat panjang dan perbaikan untuk pengembangan produk farmasi sehingga dapat digunakan sebagai terapi penyakit kanker. Berdasarkan kajian kemotaksonomi, aktivitas antikanker telah diketahui dan terbukti dari beberapa tanaman famili *Annonaceae*. Salah satu anggota dari famili *Annonaceae* ini adalah tanaman sirsak. Tanaman ini merupakan pohon buah-buahan dengan sejarah yang panjang dalam

penggunaan pengobatan tradisional. Oleh karena itu, salah satu alternatif untuk diteliti ialah menggunakan ekstrak daun sirsak.⁴

Salah satu tanaman obat yang dapat digunakan adalah tanaman sirsak (*Annona muricata* Linn). Tanaman sirsak dipercaya masyarakat berfungsi sebagai antikanker, terutama pada bagian daunnya yang dapat di buat menjadi ekstrak daun sirsak. Sirsak merupakan tanaman buah yang berasal dari family acetogenin yang terdiri sekitar 130 genus dan 2.300 spesies. Buah sirsak yang matang akan berbentuk seperti hati dan berwarna hijau dengan kisaran ukuran yang bervariasi antara 25-20 cm. Manfaat lain selain antikanker ternyata sirsak berfungsi sebagai antikonvulsan, antipiretik, antiparasit, antimalaria, antidiabetes, antidiare, antirematik, antidisentri, dan analgetik. Daun sirsak bermanfaat untuk menghambat sel kanker dengan menginduksi apoptosis. Selain itu, manfaat dari biji dapat digunakan sebagai obat insektisida, larvasida, dan penolak serangga.⁵ Di Amerika Selatan dan Afrika, daun sirsak dipercaya dapat melawan tumor dan kanker.⁴

Daun sirsak memiliki kandungan senyawa acetogenin yang dapat digunakan sebagai antikanker, dengan cara menghambat ATP (Adenonensia trifosfat) yang berfungsi sebagai pemberi energi pada sel kanker.⁶ Penggunaan ekstrak daun sirsak sangat efektif, aman, dan mudah didapatkan.⁷ Penelitian ini merupakan lanjutan dari penelitian yang dilakukan oleh Wiwi dkk, telah didapatkan nilai IC₅₀ pada konsentrasi 94,26 µg/ml dengan inkubasi 72 jam.⁸ Acetogenin memiliki pengaruh terhadap induksi proses apoptosis melalui peningkatan dari pelepasan sitokrom-c dari mitokondria menuju sitosol. Penurunann dapat mempengaruhi ekspresi gen BCL2 (anti-apoptosis), peningkatan kadar Bax (pro-apoptosis), dan mengaktifasi exequioner caspase-9 untuk melakukan apoptosis.⁹

Apoptosis adalah kematian sel secara terprogram (*programed cell death*) yang terjadi secara normal. Peran dalam apoptosis harus seimbang dimana tidak boleh berlebihan dan tidak boleh terlalu sedikit. Apabila terlalu berlebihan akan menyebabkan kekacauan sel, dan apabila terlalu sedikit akan menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkontrol (kanker).¹⁰ Terdapat tiga ciri pada biokimia apoptosis yaitu aktivasi caspase, pecahnya DNA dan protein, dan perubahan pada membran, sehingga dapat dikenali oleh sel-sel fagosit. Aktivasi atau pemulihan apoptosis muncul sebagai strategi untuk pengobatan kanker dan penyakit lainnya.¹¹

Terdapat dua jalur mekanisme apoptosis yaitu jalur intrinsik (jalur mitokondria) dan ekstrinsik (jalur sitoplasma). Jalur ekstrinsik dipicu oleh *fas death receptor* sedangkan pada jalur intrinsik melalui mekanisme menstimulasi sitokrom-c yang akan mengaktivasi kematian sel.¹² Pada jalur instrinsik diatur oleh sekelompok protein yaitu *BCL family*. Anti-apoptosis dikelompokkan menjadi BCL2, BCL-xL sedangkan untuk pro-apoptosis dikelompokkan menjadi Bax, Bid, dan Bad. Mekanisme kerja utama dari BCL2 yaitu sebagai anti-apoptosis. BCL2 akan menghambat apoptosis dan dapat menghalangi pelepasan sitokrom-c dari mitokondria.¹³

Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya, diketahui ekstrak daun sirsak dapat menurunkan persentase 50% *viabilitas cell*. Hasil tersebut menunjukkan ekstrak daun sirsak memiliki efek sitotoksik dalam menghambat proliferasi *cell line* kanker payudara T47D. Ekstrak daun sirsak memiliki kandungan senyawa bioaktif acetogenin yang menghambat kompleks 1 mitokondria. Hal ini menyebabkan penurunan produksi ATP dan menginduksi apoptosis. Penelitian tersebut masih memerlukan pengujian lebih lanjut untuk mengembangkan potensi dari ekstrak daun sirsak. Saat ini belum ada penelitian yang bertujuan untuk melihat pengaruh ekstrak daun sirsak yang berkaitan dengan gen yang terlibat pada proses apoptosis, salah satunya adalah pada ekspresi gen BCL2 sel kanker payudara T47D dengan menggunakan *real time PCR*.⁸

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas, peneliti tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui ekspresi gen BCL2 terhadap kematian sel kanker payudara T47D akibat pemberian ekstrak daun sirsak menggunakan metode *PCR real time*.

1.2.Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh ekstrak daun sirsak dapat menurunkan ekspresi gen BCL2 sel line kanker payudara T47D?

1.3.Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun sirsak terhadap ekspresi gen BCL2 sel kanker payudara T47D dengan menggunakan metode PCR *real time*.

1.4. Manfaat penelitian

1.4.1.Masyarakat

Menambah pengetahuan masyarakat tentang manfaat daun sirsak sebagai pengobatan tradisional penyakit kanker payudara.

1.4.2.Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Menambah ilmu pengetahuan mengenai manfaat ekstrak daun sirsak terhadap peluang pengobatan alternatif kanker payudara.

1.4.3. Penelitian

Dapat dijadikan sebagai bahan pertimbangan atau dikembangkan lebih lanjut, serta sebagai bahan referensi bagi peneliti selanjutnya.

